FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N° 393

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Nicole DIEBOLD née DEBRAY
le 27 avril 1933 à Paris
Interne des Hôpitaux de la région de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DE DEUX CAS FAMILIAUX D'UN SYNDROME VOISIN DE LA MALADIE DE HURLER, RAPPEL DE LA CLASSIFICATION ACTUELLE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

Président Monsieur Maurice LAMY, Professeur

EDITIONS A GEMP 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Nicole DIEBOLD née DEBRAY

le 27 avril 1933 à Paris

Interne des Hôpitaux de la région de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DE DEUX CAS FAMILIAUX D'UN SYNDROME VOISIN DE LA MALADIE DE HURLER, RAPPEL DE LA CLASSIFICATION ACTUELLE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

Président Monsieur Maurice LAMY, Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET.**

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel **BARGETON**

2e ASSESSEUR . . . . . Jean **GOSSET**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes parents,

A mon mari,

A mes enfants,

A mes beaux parents.

En témoignage de mon affection.

A mes collègues d'Internat, à mes parents, à mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0009

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Hôpitaux.

En hommage respectueux et avec toute ma gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur MAROTEAUX.

Avec toute ma reconnaissance pour
l'aide précieuse qu'il m'a apportée
dans ce travail.

A mes Maitres dans les Hôpitaux de Paris et de la région de Paris.

Externat : Monsieur le Professeur Pierre BROCQ
Monsieur le Professeur Robert DEBRE
Monsieur le Professeur Robert DEGOS
Monsieur le Professeur CACHIN
Monsieur le Docteur Robert Antoine SCHWOB
Monsieur le Professeur Agrégé Robert LAPLANE
Monsieur le Docteur Robert MALLET
Monsieur le Professeur Stephane THIEFFRY
Monsieur le Docteur Jacques GERBEAUX

Internat : Monsieur le Docteur LE MELLETIER
Monsieur le Docteur LECOURT
Monsieur le Docteur Henri DIRIART
Monsieur le Docteur Jean BONNETTE
Monsieur le Docteur Jacques VESLOT

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.

A PROPOS DE DEUX CAS FAMILIAUX D'UN SYNDROME VOISIN DE LA MALADIE DE HURLER, RAPPEL DE LA CLASSIFICATION ACTUELLE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

Décrit pour la première fois en 1917 par Hunter, qui en rapporte deux cas, le Gargoylisme devient, deux ans plus tard avec Gertrude Hurler de l'école munichoise de Pfaunder, une entité clinique bien définie.

C'est ELLIS qui, en 1936, propose le terme de Gargoylisme et précise les signes radiologiques de la maladie.

La notion de thésaurismose, évoquée dès les premières autopsies s'affirme avec Brante puis Uzmann, qui montrent sa nature glucolipidique et mucopolysaccharidique, et surtout avec Dorfman en 1957 et Meyer en 1958, qui mettent en évidence l'augmentation considérable de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides : chondroitine sulfate B et héparitine sulfate chez les malades atteints de maladie de Hurler.

Mais, tandis qu'avance la connaissance de la maladie, les études cliniques, radiologiques et biochimiques permettent de découvrir d'autres affections proches du gargoylisme et cependant distinctes, notamment par leurs éliminations différentes de mucopolysaccharides. C'est ainsi qu'en 1961, K. Meyer trouve dans deux cas diagnostiqués Hurler, une exclusive élimination d'héparitine sulfate, fait confirmé par Sanfilippo ; en 1963, P. Maroteaux et M. Lamy décrivent une nouvelle dysostose dans laquelle existe seulement une fraction de chondroitine sulfate B dans l'urine.

D'autre part, la découverte d'une élimination de kérato sulfate dans la maladie de Morquio en 1960, par Maroteaux et Lamy, Zellweger et al., permet de regrouper cette affection, la maladie de Hurler, et les syndromes voisins, sous le vocable de mucopolysaccharidoses.

Nous nous proposons de rapporter le cas de deux soeurs présentant un syndrome proche du Gargoylisme, mais dont l'étude des éliminations urinaires, permet de penser qu'il s'agit d'une entité différente des faits connus jusqu'ici.

Nous verrons ensuite, à propos de ces observations, la classification qu'on peut actuellement donner des mucopolysaccharidoses et la place qu'on peut proposer pour le cas de nos malades.

o0o

1ère OBSERVATION

L'enfant Vin.... Jacqueline, âgée de 15 ans et 7 mois, est hospitalisée le 16 novembre 1963 à l'hôpital de Versailles, dans le service de dermatologie du Docteur Vernier, pour une fausse teigne amiantacée.

D'emblée, frappe chez cette enfant, un nanisme et une morphologie très particulière :

- La taille est en effet très inférieure à la moyenne pour l'âge : 1 m 14, soit-28 %.

- Le poids est proportionnellement à la taille, élevé : 24 kg 450, soit +25 %.

- Le crâne est relativement volumineux avec un périmètre crânien de 53 cm, soit +5 %.

- Les traits du visage sont grossiers : le nez est fortement ensellé à sa base, les narines sont larges, orientées en avant. Les joues sont épaissies, fortement colorées, le maxillaire inférieur parait massif. Les sourcils sont fournis, se rejoignant sur la ligne médiane, les cheveux sont épais, les oreilles sont larges, mal ourlées et surtout très épaissies avec un eczéma suintant rétro auriculaire pratiquement chronique.

- Le cou est très court, la tête semblant enfoncée entre les épaules.

- L'abdomen est proéminent, avec une petite hernie ombilicale.

- Il existe une cyphose dorso-lombaire de faible rayon.

- Aux membres inférieurs, on note un discret génu valgum.

Surtout est frappante, de profil, debout, l'attitude en flexion des membres:coudes et genoux sont fléchis, et l'étude des mouvements passifs montre :

- l'impossibilité de l'élévation complète des bras.

- la limitation de l'extension complète de l'avant bras sur le bras.

- la limitation extrême des mouvements du poignet, tant l'extension que la flexion, et l'impossibilité des mouvements de prono-supination.

- la flexion permanente en griffe et inclinaison cubitale des 4 derniers doigts.

- aux membres inférieurs : limitation des mouvements d'abduction des hanches, limitation de l'extension complète des genoux, importante limitation des mouvements de la tibio-tarsienne, ces limitations conditionnant la démarche dandinante à petits pas. Les pieds et les mains sont épais, grossiers ; on note au niveau des doigts, un aspect sclérodermique de la peau qui apparaît rosée, tendue, luisante, mais que l'on peut plisser.

Au niveau des orteils existe une attitude en flexion du 2è orteil des 2 côtés.

Un fin lanugo recouvre le dos, tandis qu'une pilosité assez importante est notée aux avant-bras. La peau douce à la face, est épaisse, rugueuse et sèche sur le reste du corps.

La puberté n'est qu'à peine débutante : la pilosité axillaire et pubienne est absente ; on note seulement une petite surélévation des aréoles et des mamelons.

Le foie, difficile à palper, déborde de 3 travers de doigts le rebord costal.

On palpe le pôle inférieur de la Rate en inspiration profonde.

L'auscultation cardiaque montre un petit souffle systolique sus et endo-apexien, constant, irradiant peu.

L'examen neurologique est normal.

Il existe un retard mental très important. L'âge mental est estimé à 3 ans 4 mois, au test de Terman Merril avec un Q1 à 22, niveau intellectuel dans la zone de l'idiotie. Cette impression très défavorable fournie aux tests, doit en fait certainement être tempérée, mais l'impression globale ne dépasse pas le niveau de 4 à 5 ans. Cependant, l'enfant est gentille, affectueuse et notamment très attachée à sa soeur dont elle supporte mal d'être séparée.

L'examen oculaire met en évidence, outre des F.O. normaux et une forte hypermétropie, des opacités cornéennes bien visibles

à la lampe à fente, sous la forme de nombreux petits points gris jaunâtres, dont la surface semble légèrement réfringente.

L'examen auriculaire montre un tympan gauche normal, un tympan droit terne, dépoli, avec exostose du conduit auditif externe. L'audiogramme révèle une hypoacousie profonde à droite, modérée à gauche, qui semble mixte à droite, de perception pure à gauche.

L'examen stomatologique montre des caries assez nombreuses, et les radiographies du maxillaire montrent que : "Dans leurs portions basales et alvéolaires ceux-ci sont bien développés, larges, et semblent en avance sur l'âge réel ; leur trabéculation est plus fine, plus minéralisée qu'hébituellement. Les arcades dentaires, régulières et harmonieuses dans leurs rapports.

L'âge dentaire correspond à l'âge réel (selon le degré de développement du germe de la dent de sagesse.)

RADIOGRAPHIES OSSEUSES.

Le crâne est discrètement augmenté de volume. On note un épaississement du diploe ; mais la selle turocique est normale. Les sinus frontaux sont peu développés de même que les cellules mastoïdiennes.

Le rachis présente une cyphose dorso lombaire discrète. Toutes les vertèbres sont aplaties avec des irrégularités des plateaux et parfois des images de hernies intra-spongieuses.

L3 L4 présentent un petit prolongement antérieur linguiforme.

Surtout il existe une hypoplasie très marquée de la partie antérieure de D12 qui prend ainsi un aspect cunéiforme.

Les côtes sont élargies en spatules, tandis que le col parait aminci.

Les clavicules sont épaisses.

Les omoplates sont petites épaisses surélevées, irrégulières dans leur contours.

La cavité glénoïde est petite, mal différenciée.

La tête humérale en regard est aplatie, déformée, infléchie vers le bras, le col chirurgical formant ainsi un crochet inférieur.

Aux membres supérieurs, on note l'épaississement des os de l'avant bras et l'obliquité de la ligne métaphysaire du radius et du cubitus ; l'extrémité radiale est oblique en bas et en dehors, l'extrémité cubitale en bas et en dedans.

Les noyaux épiphysaires du radius et du cubitus sont petits et irréguliers de même que les noyaux du carpe. Ils contrastent avec l'aspect trapu des métacarpiens et aussi des premières phalanges. La phalange unguéale au contraire est petite. Les noyaux épiphysaires des méta et des premières phalanges sont eux aussi petits et irréguliers.

Le bassin est petit avec des ailes iliaques peu hautes. Le cotyle est petit, et de ce fait les têtes fémorales sont en partie subluxées.

Il existe une déhiscence entre le pubis et le corps de l'ischion; la tête fémorale a presque complètement disparue, elle est petite et très irrégulière ; la limite supérieure du col du fémur est élargie et très irrégulière. On note une importante déformation en coxa valga du col fémoral et des irrégularités des contours du trochanter .

Sur les radiographies du genou : La rotule et les épiphyses du fémur et du tibia sont irrégulières. Le noyau épiphysaire du péroné est particulièrement petit.

Enfin, les métatarsiens sont massifs, surtout le premier méta, de même que la première phalange du gros orteil, dont les contours sont irréguliers.

La radiographie du thorax de face,objective une légère cardiomégalie.

Sur l'électrocardiogramme on note :

- un rythme sinusal
- un axe électrique vertical à + 90°
- une inversion de T en D3 et dans les précordiales droites jusqu'en V4.

E.C.G. normal chez l'enfant.

L'électroencéphalogramme comporte un rythme alpha lent, 7,5 à 8 sec. alternant avec une activité rapide de bas voltage surchargeant des oscillations lentes et plates, mal définies.

L'organisation topographique est correcte ainsi que la réactivité visuelle.

L'hyperpnée n'a pu être obtenue.

La SLI détermine des réponses correctes.

En conclusion : l'E.E.G. est à considérer comme normal.

Enfin, les examens humoraux sont de peu d'intérêt, montrant des chiffres normaux de :

- l'urée sanguine 0,45 gr
- la glycémie 0,80 gr
- la protidémie 64 gr avec légère augmentation des alpha 2 à l'électrophorèse.
- le bilan phospho calcique est normal avec :
  - calcémie 100 mg/l
  - phosphorémie 47 mg/l
  - phosphatases alcalines 7 u. Bod.

L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est de 1,80 mg/24 heures. Celle des 17 OH de 0,45 mg/24 h.

Le dosage de la FSH montre moins de 6 unités souris de FSH/24h.

2ème OBSERVATION

L'enfant Vin.... Michèle, soeur de Jacqueline, entre le 14 mars 1963, âgée de 13 ans et 8 mois, dans le service du Dr. Vernier, l'interrogatoire du père nous ayant appris sa ressemblance frappante avec sa soeur ainée.

De fait, l'enfant présente elle aussi un nanisme et une morphologie très particulière, rappelant beaucoup celle de sa soeur.

Cependant, le nanisme aussi bien que l'aspect dysmorphique sont bien moins accusés.

- La taille est de 1m,23 soit -21 %
- Le poids est élevé proportionnellement à la taille, comme chez Jacqueline, 29 kg 100, soit + 26%
- Le crâne est pratiquement normal, avec un périmètre crânien de 53 cm (+2%)

On retrouve la grossièreté des traits : nez ensellé à la base, narines béantes, regardant en avant, joues épaisses, maxillaire inférieur large, sourcils fournis se rejoignant sur la ligne médiane, cheveux épais. Mais, les lèvres sont normales, les oreilles à peine épaissies, le cou plus dégagé que chez sa soeur.

L'abdomen est un peu augmenté de volume, il n'y a pas de hernie ombilicale.

Il n'existe pas de cyphose.

De profil debout, on retrouve l'attitude en flexion des membres : coudes et genous sont fléchis et l'amplitude des mouvements passifs est diminuée, mais à un degré moindre :

- mouvements de l'épaule peu entravés.
- limitation de l'extension complète de l'avant bras sur le bras.

- surtout limitation importante des mouvements du poignet: extension, flexion et pronosupination.
- Moindre degré de flexion des genoux.
- Moindre limitation des mouvements de la tibio tarsienne, donnant un caractère plus souple à la démarche.

Les pieds et les mains sont grossiers, sans aspect sclérodermique de la peau.

On note l'absence, qui semble bien congénitale, de la 3è phalange du médius de la main droite, et la même attitude en flexion que chez sa soeur, de la dernière phalange du 2è orteil des 2 côtés.

La pilosité est normale ; la peau du tronc et des membres, épaisse et rugueuse ; la puberté à peine ébauchée avec absence de pilosité axillaire et pubienne ; petit développement de l'aréole et du mammelon.

Le foie ne déborde pas le rebord costal.

La Rate n'est pas palpable même en inspiration profonde.

Les bruits du coeur sont réguliers sans souffle surajouté.

L'examen neurologique est normal.

Il existe un retard mental important, moins accusé cependant que chez l'aînée. L'âge mental est estimé à 6 ans au test de Terman Merril avec un Q1 à 44 ; niveau mental se situant dans la zone de la débilité mentale profonde, mais comme chez sa soeur, l'impression globale est moins défavorable sans dépasser un âge de 7 ans. De fait l'enfant est capable de rendre quelques petits service à sa nourrice, elle connait les lettres, sait écrire des mots simples, sait compter et faire des additions simples.

C'est une enfant gentille, affectueuse, expansive.

L'examen oculaire montre, outre un tonus oculaire et des F.O. normaux, un astigmatisme et une hypermétropie, et surtout, des opacités cornéennes un peu plus discrètes que chez sa soeur.

L'examen auriculaire montre des tympans normaux.
A l'audiogramme : réponses précises, il est cependant difficile de tenir compte de l'élévation légère du seuil des aigus ; le tracé doit donc être considéré comme normal.

L'examen stomatologique fournit les mêmes conclusions que chez sa soeur, sauf l'absence de caries.

RADIOGRAPHIES OSSEUSES.

Elles montrent dans l'ensemble des anomalies osseuses plus discrètes que chez sa soeur :

Le crâne est de volume normal, sans élargissement des sutures. La selle turcique est normale. Les sinus frontaux peu développés, de même que les cellules mastoïdiennes.

Sur les radiographies du rachis on note un discret aplatissement des dernières vertèbres lombaires avec des irrégularités des contours de tous les corps vertébraux. Il n'y a pas de prolongement antérieur en crochet. On ne retrouve pas, comme chez Jacqueline, d'hypoplasie antérieure de D12.

Les côtes sont légèrement élargies en spatules, leurs cols paraissant au contraire amincis.

Les clavicules sont épaisses.

Les omoplates sont épaisses aux contours irréguliers.

La cavité glénoïde est petite et mal individualisée.

La tête humérale est petite.

Aux membres supérieurs, on note le même épaississement des os de l'avant bras avec l'irrégularité des contours, l'obliquité de la ligne métaphysaire du radius et du cubitus, le faible volume et l'irrégularité des noyaux épiphysaires du radius, du cubitus et du carpe. Enfin, les métacarpiens et les premières phalanges ont un aspect trapu, avec des noyaux épiphysaires des métacarpiens et des premières phalanges, petits et irréguliers.

Les anomalies radiologiques du bassin sont moins marquées que chez Jacqueline :

Les ailes iliaques sont peu hautes mais les cotyles emboitent normalement les têtes fémorales et il n'y a pas de subluxation.

Les têtes fémorales sont presque normales et la limite supérieure du col fémoral régulière.

Toutefois, on note une déformation en coxa valga et de petites irrégularités des contours du trochanter.

Sur les clichés du genou, même aspect irrégulier des épiphyses du fémur et du tibia. Le noyau épiphysaire du péroné est là encore particulièrement petit.

Le premier métatarsien et la première phalange du gros orteil ont un aspect massif et leurs contours sont irréguliers.

Enfin la radiographie du thorax montre comme chez sa soeur, un coeur globuleux, discrètement augmenté de volume.

Parallèlement, l'électrocardiogramme montre :

- un rythme sinusal
- un axe horizontal à + 0°
- un T négatif non seulement dans les précordiales droites mais également en V5, V6 et V7 ; ce qui peut être interprêté comme un trouble de la repolarisation.

L'électroencéphalogramme comporte un rythme alpha de 9 à 9,5 / sec., abondant, bien localisé aux régions postérieures. Des ondes théta s'inscrivent également sur ces territoires en quantité hébituelle pour l'âge.

La réaction d'arrêt visuel s'exerce de façon correcte.

Rien de particulier sous SLI.

En conclusion : l'E.E.G. est à considérer comme normal.

Les examens humoraux, comme chez Jacqueline, donnent des résultats normaux :

- numération formule normale.
- urée sanguine 0,51 gr
- glycémie 0,85 gr
- protidémie 66 gr avec une nette élévation des alpha 2 à l'électrophorèse.
- bilan phospho calcique normal :
  - calcémie 100 mg/l
  - phosphorémie 45 mg
  - phosphatases alcalines 7 u. Bod.
  - calciurie 250 mg/l
  - phosphaturie 1,6 gr/l

o0o

Au terme de ces examens chez ces deux enfants, le diagnostic de maladie de Hurler est fortement évoqué sur le nanisme, la grossièreté des traits, le retard mental, les opacités cornéennes, l'atteinte auditive, l'hépatomégalie au moins chez l'une d'elles. Cependant, dès l'examen des réserves sont faites sur le diagnostic, devant l'absence de gros crâne, et surtout l'aspect du visage, nettement moins dysmorphique, moins grossier que dans le Gargoylisme, et loin du classique aspect en gargouille.

Cette impression clinique va vite se trouver renforcée par les radiographies du squelette montrant des anomalies osseuses différentes sur plusieurs points de celles habituellement retrouvées dans le Gargoylisme et sur lesquelles nous reviendrons.

Enfin plusieurs examens paracliniques vont confirmer qu'il s'agît non pas d'une maladie de Hurler typique, mais plutôt d'un syndrome apparenté. C'est ainsi que :

1) L'examen hématologique chez les deux enfants montre, à plusieurs examens successifs l'absence de granulations de Alder intra leucocytaires et l'absence de cellules de Gasser.

2) La recherche de Mucopolysaccharides acides dans les urines de 24 heures, effectuée à plusieurs reprises, ne montrent pas d'augmentation de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides.

La méthode d'isolement des mucopolysaccharides est celle de Di Ferrante et Rich au bromure de céthyl triméthylammonium, légèrement modifiée. Le fractionnement est conduit sur une colonne de Dowex à l'aide de solutions de ClNa à concentrations croissantes. Les diverses fractions sont ensuite identifiées à l'aide du rapport carbazol/résorcinol, de la chromatographie sur papier des hexosamines et de la résistance à l'hyaluronidase.

Résultats obtenus :

1° - examen en janvier 1964 :	Michèle	5,7 mgr/litre
	Jacqueline	5,9 mgr/litre
2° - examen en mars 1964 :	Michèle	9,5 mgr/litre
	Jacqueline	8,2 mgr/litre

Ces chiffres sont normaux chez l'enfant. Il n'y a donc pas d'élévation quantitative des mucopolysaccharides acides dans les urines. D'autres échantillons ont été testés par la méthode de Berry au bleu de toluidine et celle-ci n'a mis en évidence aucune métachromasie anormale.

D'autre part quatre études chromatographiques sur colonne ont été faites : deux chez chaque enfant . Celles-ci ont montré une seule fraction notable dans la concentration 1, 50 M de ClNa dans laquelle passent les chondroitines sulfates. Parfois une faible fraction a été en outre trouvée dans la concentration 1, 25 M ou dans la concentration 2 M. Là encore, ces résultats ne sont pas différents de ceux de l'enfant normal.

D'autre part, les fractions ont été soumises à une digestion par l'Hyaluronidase testiculaire; chez Michèle, la digestion a été totale, ce qui permet d'affirmer que l'élimination urinaire est constituée de chondroitine sulfate A ou C. Chez Jacqueline la faible fraction 2 M retrouvée à une reprise , n'a été que partiellement digérée et il est probable qu'il existe une très légère élimination de chondroitine sulfate B, élimination qui peut s'observer chez le sujet normal.

En conclusion, l'étude des mucopolysaccharides urinaires n'a révélé aucune anomalie notable et ce fait est en contradiction formelle avec l'excrétion massive qui est observée constamment dans la maladie de Hurler.

3) Des biopsies cutanées faites chez les deux enfants au niveau de l'avant bras, dans une région où la peau paraissait épaissie et rugueuse, ont montré :

Chez Jacqueline :(Pr. Ag. Caulet)

" L'épiderme présente un aspect normal. On note la présence, dans le cytoplasme de quelques cellules malpighiennes du corps muqueux surtout, de vacuoles claires paraissant optiquement vides. Le derme épais est fait d'un collagène dense. Les phanères ne sont pas altérées. Dans la partie superficielle du derme, ou parfois autour des capillaires, on observe quelques rares hitiocytes à noyau clair, régulier et dont le cytoplasme contient parfois de fines granulations.

Chez Michèle :

" L'aspect est le même, avec présence de vacuoles optiquement vides, dans quelques cellules épidermiques du corps muqueux. On note également quelques histiocytes dans le derme superficiel, dont le cytoplasme parait contenir tantôt des granulations, tantôt de petites vacuoles. Ces éléments histiocytaires se groupent avec prédilection autour de capillaires congestifs. Quelques lymphocytes les accompagnent.

Colorations spéciales.

- Les vacuoles des cellules épidermiques sont PAS négatives et ne prennent ni le bleu Alcian ni le carmin de Best. Aucune coloration n'est obtenue par le bleu de toluidine.

- Les vacuoles et granulations des histiocytes dermiques sont également PAS et bleu Alcian négatives. Par contre, les granulations sont nettement métachromatiques au bleu de toluidine et au Giemsa. L'aspect réalisé est très voisin de celui d'un mastocyte.

- Les colorations des graisses n'ont pu être faites, les deux fragments ayant été inclus en paraffine.

Conclusion :

- Présence de vacuoles optiquement vides, ne contenant aucun mucopolysaccharide colorable, dans quelques cellules du corps muqueux.

- Présence de cellules d'allure histiocytaires contenant quelques vacuoles et surtout des granulations métachromatiques. Ces éléments ne sont peut être que des mastocytes. Ils paraissant anormalement nombreux.

Une autre biopsie cutanée a été faite dans la région sous scapulaire chez les deux soeurs, dans une zone paraissant également anormale. L'étude histochimique et enzymatique a été pratiquée dans le laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine (Dr. Ganter). Les faits observés sur les premières biopsies n'ont pu être retrouvés. Aucune anomalie enzymatique, aucune surcharge n'a été mise en évidence.

4) Enfin, l'étude de la moelle osseuse a montré :

Outre un médullogramme normal avec des pourcentages normaux, des différentes lignées cellulaires, l'absence de toute cellule de Buhot.

Par contre, (Dr. Maroteaux) la présence dans quelques histiocytes, de très nombreuses vacuoles, occupant tout le cytoplasme, où les colorations au May Grunewald Giemsa ne permettent de mettre en évidence aucune granulation anormale et qui restent optiquement vides.

L'ETUDE GENETIQUE chez ces deux enfants nous apprend que :

- les parents ne sont pas consanguins.

- le père est bien portant, de taille et de morphologie normales. Ses ascendants et collatéraux sont normaux.

- la mère vit séparée depuis de longues années. Sa taille et sa morphologie seraient normales.
  Aucun renseignement sur la famille maternelle.

- enfin deux frères de nos petites malades, âgées de 17 et 19 ans, sont normaux.

Malgré l'absence de consanguinité des parents, le fait que deux frères de nos malades soient normaux et qu'il s'agisse de deux filles, permet d'affirmer une transmission récessive autosomique.

Dans les antécédents des deux enfants :

- la naissance a été normale.

- les anomalies morphologiques faciales ont été remarquées chez les deux fillettes dans le courant de la deuxième année. Le nanisme est apparu vers 4 à 5 ans.

- aucun antécédent pathologique notable chez les deux enfants et si une hospitalisation a eu lieu en décembre 1960 à l'hôpital de Gonesse, elle était motivée seulement par une demande de placement.

Il est intéressant de noter qu'à cette époque, les enfants étant âgées de 10 et 12 ans :

- Le nanisme était déjà très important :
  . Jacqueline à 12 ans mesure 1m,10 et pèse 21kg200
  . Michèle à 10 ans mesure 1m,19 et pèse 24kg700.

- Le même aspect dysmorphique était noté, avec déjà chez Jacqueline l'augmentation du volume du foie et l'existence d'un petit souffle systolique mésocardiaque.

- Les radiographies osseuses montraient, chez les deux enfants, les mêmes anomalies osseuses que celles notées 3 ans plus tard.

- Les tests psychométriques objectivaient le même retard psychique plus important chez l'aînée, avec un niveau mental estimé chez Jacqueline entre 3 et 4 ans ; chez Michèle entre 4 et 5 ans, au test de Binet Simon.

- Aucune granulation de Alder intra leucocytaire n'était notée

- et la recherche de mucopolysaccharides dans les urines donnait :
  . un premier résultat douteux chez les deux enfants.
  . un deuxième résultat encore douteux chez la plus jeune, positif à une + chez l'aînée.

Résultats qui restent très inférieurs à ceux obtenus chez les malades atteints de Gargoylisme.

Le fait le plus important à noter dans cette observation à l'Hôpital de Gonesse, serait l'absence à cette époque, de toute opacité cornéenne à l'examen à la lampe à fente, chez les deux enfants.

DEUXIEME HOSPITALISATION.

Les enfants sont revues en février 1965 et hospitalisées à nouveau quelques jours à Versailles.

L'examen clinique n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Les nouvelles mensurations sont les suivantes :

Jacqueline : Taille 1m, 14, poids 26kg 500. Mensurations anthropométriques : Taille assise 61 cm 3. Pubis sol 58 cm. Longueur du membre supérieur 46 cm (main 11 cm). Longueur du membre inférieur 67 cm.
Michèle : Taille 1m, 24, poids 32 Kg. Mensurations anthropométriques : Taille assise 66 cm. Pubis sol 63 cm, longueur du membre supérieur 47 cm (main 11cm5). Longueur du membre inférieur 74cm5.
La puberté n'est pas apparue.

Les nouvelles recherches de granulations de Alder sont négatives. Par contre, l'étude de la moelle montre toujours la présence de quelques histiocytes bourrés de vacuoles optiquement vides.

La recherche de mucopolysaccharides dans les urines est faite à nouveau. Elle donne les résultats suivants :

Michèle 8, 9 meq/litre

Jacqueline 8, 4 meq/litre,

élimination qui reste donc toujours quantitativement normale.

Une biopsie osseuse est pratiquée au niveau du grand trochanter chez Jacqueline ; une biopsie du foie étant pratiquée dans le même temps opératoire.

Résultats de la biopsie osseuse :

L'étude histologique de cette biopsie osseuse montre qu'elle est occupée dans sa partie moyenne par un cartilage de croissance disposé perpendiculairement à une enveloppe fibro cartilagineuse. Tout autour, le tissu osseux a une disposition et une structure normale. L'épaisseur des lamelles osseuses, le nombre des ostéocytes et des ostéoblastes, la disposition des cellules situées dans les espaces médullaires paraissent morphologiquement dans les limites de la normale.

En revanche, le cartilage de croissance est anormal. Son épaisseur est irrégulière, surtout dans la zone fertile. Il montre des irrégularités dans la disposition des groupes isogéniques axiaux avec une désorganisation des chondrocytes qui se disposent tantôt en ligne, tantôt en groupes arrondis, et un faible nombre de cellules.

La zone d'ossification est de ce fait assez irrégulière, mais les modifications observées à son niveau sont tout à fait différentes de celles du rachitisme.

La coloration au bleu Alcian et l'étude morphologique habituelle ne montrent aucune modification appréciable dans la substance fondamentale chondroide, ni aucune surcharge cytoplasmique dans les cellules, aussi bien chondroides qu'ostéoblastiques.

Cet ensemble morphologique plaide en faveur d'un trouble de la croissance, mais ne permet pas de lui attribuer une étiologie particulière.

Conclusion : Anomalies histologiques et cytologiques d'un cartilage de croissance trochantérien.

Résultats de la biopsie du foie : (Pr. Ag. Nezeloff)

Les conditions défectueuses de fixation ne permettent pas une analyse morphologique parfaite de ce prélèvement.

Cependant, la forme des cellules, le résultat des enquêtes histochimiques (PAS bleu Alcian) avec ou sans digestion salivaire, donnent à penser qu'aucune surcharge appréciable n'est présente en matériel PAS ou Alcian positif.

Conclusion : Parenchyme hépatique prélevé au cours d'une forme particulière de la maladie de Hurler. Absence de surcharge mucopolysaccharidique patente.

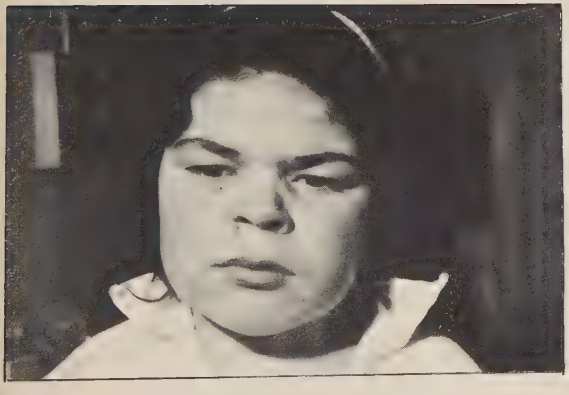
o0o

Observation 1

VIN... Jacqueline

Observation 1

VIN... Jacqueline

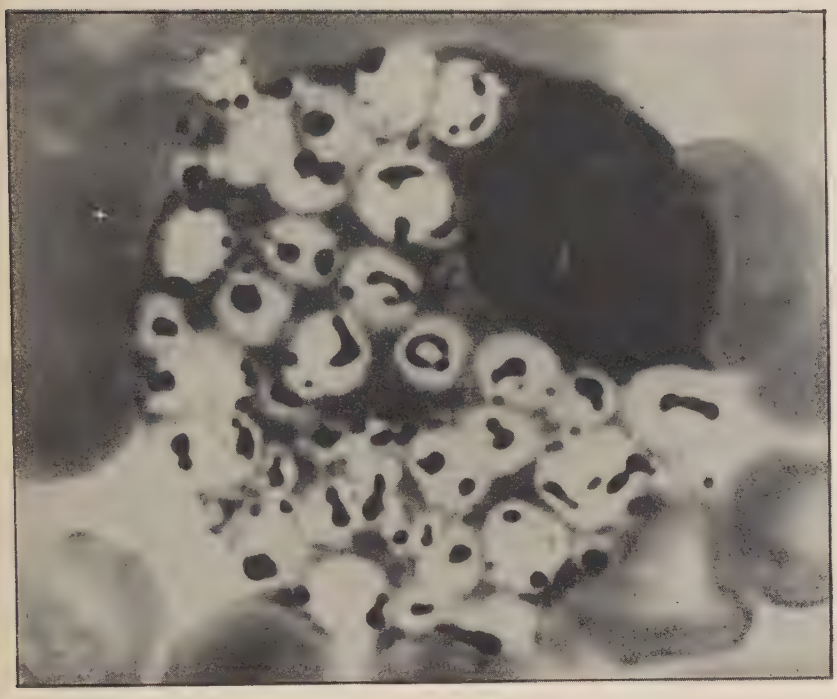


Observation 2

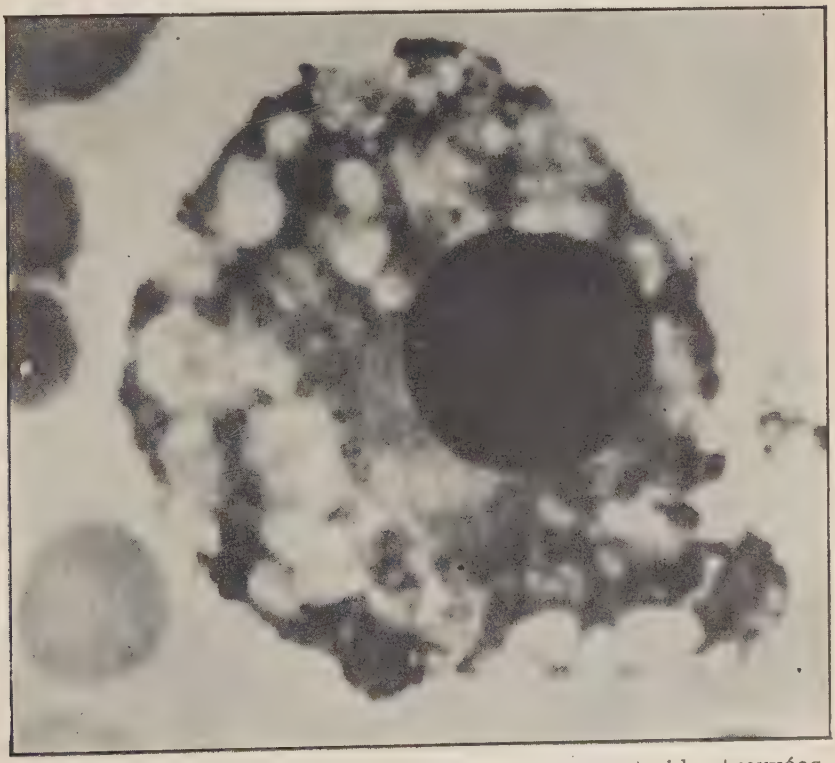
VIN... Michèle

Observation 2

VIN... Michèle



I - Cellule de Buhot typique.



I - Cellules vacuolaires à vacuoles optiquement vides trouvées dans la moelle osseuse dans nos 2 observations.

Photo I - VIN... Jacqueline
Squelette des mains

Photo II - VIN... Jacqueline
Bassin.

Photo III - VIN... Jacqueline
Crâne.

Photo IV - VIN... Michèle
Rachis

AU TOTAL :

L'observation rapportée concerne deux soeurs âgées de 15 et 13 ans, présentant :

- un nanisme important noté vers l'âge de 4 à 5 ans, accompagné d'une surcharge pondérale et surtout, s'ébauchant dès la deuxième année de la vie,

- un aspect dysmorphique très particulier :

. grossièreté des traits de la face n'atteignant pas cependant la hideur du classique aspect en gargouille.

. cou court

. cyphose lombaire

. gros ventre avec hernie ombilicale.

. attitude permanente en flexion des membres avec doigts en griffe.

. épaississement des extrémités.

Ce nanisme dysmorphique s'accompagne cliniquement, au moins chez l'aînée, la plus touchée :

. d'un gros foie

. d'une cardiomégalie modérée

. d'un retard considérable du développement psychique

. d'une hypoacousie

. d'opacités cornéennes visibles à la lampe à fente.

- Radiologiquement existe des altérations osseuses profondes et diffuses à tout le squelette mais prédominant cependant sur :

. le rachis avec platyspondylie modérée, surtout des irrégularités des contours vertébraux avec parfois petit prolongement antérieur linguiforme, et chez l'aînée, hypoplasie antérieure de D 12 très marquée.

. Le bassin qui est petit, aux ailes iliaques peu hautes avec des cavités glénoïdes petites et des têtes subluxées avec coxa valga.

. Les côtes qui sont élargies en palette

. Les os des membres qui sont massifs avec irrégularités de leurs contours.

. Les os du carpe et du métacarpe avec aspect massif des métacarpiens et des premières phalanges.

- Chez ces enfants :

. L'examen hématologique n'a jamais pu mettre en évidence de granulations de Alder intra leucocytaires ne de cellules de Gasser.

. Des études répétées des mucopolysaccharides acides dans les urines, n'ont jamais montré d'augmentation anormale de l'élimination de ces acides.

. L'examen de la moelle osseuse enfin, n'a pas montré l'existence de cellules de Buhot. Par contre, elle a pu mettre en évidence dans la moelle des histiocytes particuliers, bourrés de nombreuses vacuoles, mais optiquement vides, sans aucune granulation intra vacuolaires.

. Quant aux biopsies, elles n'ont montré aucun signe de surcharge, ni dans le foie, ni dans le cartilage. La seule anomalie qu'a révélé la biopsie osseuse, est le trouble de la croissance enchondrale.

- Enfin, cette affection dont nous venons de rapporter deux cas observés chez deux soeurs, peut être considérée comme une affection de transmission récessive autosomique.

L'observation de ces deux soeurs semble devoir trouver sa place, malgré l'absence d'élimination anormale de mucopolysaccharides dans les urines, parmi les mucopolysaccharidoses, dont elle rappelle par beaucoup de points l'un des principaux représentants : la maladie de Hurler.

Nous rappellerons donc dans un deuxième chapitre, à propos de nos malades, quelle est la classification actuelle des mucopolysaccharidoses, telle qu'elle est proposée par Maroteaux et Lamy, et les principaux traits de ces affections.

o0o

CLASSIFICATION ACTUELLE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Cinq désordres héréditaires du métabolisme des mucopolysaccharides ont été bien individualisés par les études cliniques, génétiques et biochimiques.

I - La maladie de Hurler est la 1ère décrite des mucopolysaccharidoses. Il en existe deux formes génétiques :

1) La forme recessive autosomique.

La maladie de Hurler est habituellement découverte vers l'âge de 18 mois à 2 ans, en raison des anomalies morphologiques et des troubles du développement psycho moteur.

Au début, les modifications crânio faciales peuvent être seulement modérées, mais, la taille excessive du crâne et la grossièreté des traits retiennent déjà l'attention.

Plus ou moins rapidement, l'aspect qui a fait donner à la maladie le nom de Gargoylisme, devient caractéristique : crâne large, souvent scaphocéphale, front bombé, rebords sus orbitaires saillants et sourcils très fournis, hypertélorisme fréquent, nez large, aplati avec ensellure accentuée, narines ouvertes, dirigées en avant, lèvres épaisses s'entr'ouvrant sur une langue volumineuse et des dents petites et mal implantées. Joues très pleines, oreilles épaisses, mâchoire inférieure hypertrophiée et parfois prognate.

La voie est rude, surtout chez les enfants plus âgés.

L'attitude générale est très comparable à celle du singe : membres supérieurs en permanence fléchis, mains épaisses et courtes, aux doigts demi fléchis en griffe. A l'examen, les mouvements des articulations sont limités, tant aux membres supérieurs qu'inférieurs; l'abduction des hanches et des épaules, l'extension complète des genoux, des coudes et des doigts est particulièrement intéressée.

Le genu valgum est très fréquent et la démarche lourde et maladroite.

L'abdomen est large et souvent déformé par des hernies inguinales et ombilicales.

Une cyphose lombaire est fréquemment observée.

L'augmentation du volume du foie et de la rate est habituel.

Un souffle systolique apexien est fréquent. Le coeur est souvent gros à l'examen radiologique, avec des signes de surcharge tantôt droite, tantôt gauche à l'E.C.G.

Un important retard de croissance est de règle, mais ce nanisme est souvent absent durant les premières années, avec même occasionnellement, une croissance excessive à cette époque.

Dans certains cas, le développement psycho moteur est normal au cours des premières années et c'est seulement plus tard que la détérioration mentale progressive apparait, allant de la petite débilité mentale à l'idiotie complète. Cependant le retard psycho moteur apparait souvent très tôt : les premiers pas sont tardifs, de même que la parole, qui, quelquefois, reste rudimentaire.

Certains signes neurologiques peuvent s'ajouter à ce retard mental toujours constant, essentiellement une hydrocéphalie, avec à l'encéphalographie gazeuse une dilatation ventriculaire.

L'audition est souvent perturbée, la surdité étant plus ou moins accentuée ; l'examen O.R.L. retrouvant en outre fréquemment, une rhinorrhée intarissable.

Des anomalies ophtalmologiques ont été signalées, mais une seule est constante : la présence d'opacités cornéennes, parfois seulement visibles à la lampe à fente.

L'affection empire progressivement et conduit à la mort habituellement avant la puberté. Les cas excèdant 20 ans apparaissent exceptionnels. La mort survient chez un malade présentant une détérioration physique et mentale, quelquefois accélérée par une infection intercurrente ou une insuffisance cardiaque.

L'examen radiologique révèle :

- un crâne souvent scaphocéphale, avec un épaississement de la diploe, parfois des stigmates d'hydrocéphalie, La selle turcique est agrandie, allongée dans le sens antéro postérieur, profonde. Le maxillaire inférieur est épais, massif.

- Les modifications les plus marquées de la colonne vertébrale sont l'aspect en bec, en éperon, d'une ou plusieurs vertèbres de la région dorso lombaire, la 2ème vertèbre lombaire le plus souvent. Parfois seul, un aspect ovoïde des vertèbres peut être retrouvé avec quelquefois une certaine irrégularité des disques.

Les côtes sont déformées en palette avec un col aminci.

L'omoplate est petite avec une cavité glénoïde aplatie.

Le col chirurgical de l'humérus fait un angle plus fermé que normalement, avec la diaphyse : humérus varus.

Le bassin est petit avec des cotyles souvent élargis et irréguliers. Une coxa valga bilatérale, plus ou moins importante est fréquente. Les os des membres sont massifs. Le corps diaphysaire est élargi, court, trapu avec à l'opposé un défaut d'ossification des régions épiphysaires. Cet aspect est particulièrement marqué aux mains où les métacarpiens sont massifs, coniques, prenant l'aspect en pain de sucre, et où les phalanges sont courtes et épaisses.

L'obliquité de l'extrémité distale du radius et du cubitus est fréquemment observée.

L'examen du sang peut révéler quatre anomalies :

- L'une d'elle, non spécifique, est très inconstante : l'anomalie de Alder, caractérisée par de grosses granulations dans des types variés de cellules : polynucléaires, lymphocytes, monocytes du sang, cellules jeunes de la lignée blanche dans la moelle.

- La seconde anomalie est fréquente, sinon presque toujours retrouvée, : la cellule de Gasser bien étudiée par Ursula Mittwoch. C'est une cellule semblable à un lymphocyte dont le cytoplasme contient des vacuoles qui sont centrées par un point sombre. Les cellules de Gasser sont généralement peu nombreuses et il faut examiner très soigneusement le frottis de sang pour en découvrir parfois une seule, ce qui limite sa valeur.

- La troisième anomalie est la cellule de Buhot du nom de l'hématologiste qui l'observa en 1956. Elle s'observe uniquement dans la moelle : c'est une cellule plasmocytaire dont le cytoplasme est occupé de nombreuses vacuoles. Au centre de ces vacuoles on observe une petite tache sombre, en point, en baguette ou en demi cercle. La découverte d'une cellule de Buhot demande une patiente recherche, mais elle a toujours été observée dans le Gargoylisme par Maroteaux et Lamy.

- Enfin, d'autres cellules médullaires anormales ont été décrites. Ce sont des cellules réticulaires dans le protoplasme desquelles existent de grosses granulations basophiles, parfois entourées par une vacuole.

Les examens des urines montrent une très grande quantité de mucopolysaccharides acides qui est habituellement autour de 60 mgr/litre et qui peut atteindre des chiffres plus élevés (chez l'enfant normal la quantité est inférieure à 20 mgr et est habituellement entre 5 et 10 mgr).

La chromatographie confirme la présence de 2 mucopolysaccharides anormaux : Héparitine sulfate et chondroitine sulfate B, celui-ci étant qualitativement 2 fois plus important.

Quant aux études histologiques, nous rappellerons plus particulièrement leurs résultats au niveau du foie, de la peau, et

du squelette, car ce sont justement celles que nous avons pu réaliser chez nos malades.

Dans le foie, les cellules hépatiques sont très vacuolisées, ce qui donne au cytoplasme un aspect spumeux particulier. Les cellules de Kuppfer sont également tuméfiées et vacuolisées.

Dans le peau, l'épiderme est normal, mais le derme est épaissi avec présence d'une substance "mucinous like" entre les fibres collagènes et les fibroblastes vacuolés.

Dans les os, les lésions siègent dans les zones de croissance. Les colonnes cartilagineuses sont anarchiques, irrégulièrement disposées et certains chondrocytes sont le siège d'une surcharge.

Les études histochimiques menées parallèlement ont montré que la nature de la surcharge dans le Gargoylisme était double : mucopolysaccharidique dans tous les viscères, faite de gangliosides dans le système nerveux.

Les colorations spécifiques des mucopolysaccharides acides permettent de mettre en évidence ceux-ci à l'intérieur des vacuoles intra cytoplasmiques des divers parenchymes, mais il faut insister sur le caractère très labile de cette surcharge.

2) La forme récessive liée au sexe.

Mc Kusick la désigne sous le nom de maladie de Hunter, qui en décrivit les deux premiers cas chez deux frères.

Cette forme présente une grande similitude clinique et radiologique avec la forme précédente. Elle en diffère seulement :

- par son mode de transmission génétique,

- par des manifestations cliniques et radiologiques moins marquées, avec une survie plus longue.

- surtout par l'absence d'opacités cornéennes.

- par contre, la surdité apparait beaucoup plus fréquente dans cette forme, comme le sont aussi les complications cardiaques. Aucune différence quantitative ni qualitative n'apparait dans l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides.

II - L'oligophrénie polydystrophique.

Ce syndrome a été mis en lumière par les recherches biochimiques de K. Meyer. Il fût confirmé plus tard par P. Maroteaux et Lamy, qui proposèrent cette terminologie, et également par San filippo d'où le nom de syndrome de Sanfilippo qui lui est donné, notamment par Mc Kusick.

La maladie est découverte le plus souvent vers la 2ème ou

3ème année, parfois un peu plus tardivement. Dans la majorité des cas, ce sont les troubles caractériels, la stagnation, voir la régression du développement psycho moteur qui inquiètent les parents. En revanche les modifications morphologiques sont au second plan et le retard n'est jamais observé dans le jeune âge.

Cliniquement les anomalies du comportement constituent le fait le plus frappant, mais il est remarquable que pendant une phase plus ou moins brève, l'enfant parait normal et les premières étapes sont franchies à l'âge habituel, puis les progrès s'arrêtent, les acquisitions antérieures disparaissent, notamment le language, et progressivement un tableau de dégradation mentale profonde s'installe.

Pendant les premières années de la vie, la croissance est normale, souvent même la taille est excessive. Une insuffisance staturale habituellement modérée fait plus tard son apparition.

Les anomalies morphologiques les plus caractéristiques intérèssent le crâne et la face : le crâne est volumineux, avec une saillie des bosses frontales et souvent une accentuation des rebord orbitaires. La face est élargie avec un hypertélorisme et un aplatissement de la racine du nez, les lèvres sont épaisses, une macroglossie peut être notée, les sourcils sont épais et se rejoignent souvent sur la ligne médiane, les cheveux sont hirsutes, d'implantation basse. L'aspect réalisé rappelle celui de la maladie de Hurler, mais jamais l'aspect typique de gargouille n'est réalisé.

Les limitations articulaires sont modérées ou même absentes et les mains ne sont pas en griffe.

La cyphose lombaire est également absente.

L'attitude de l'enfant est donc très différente de l'image simiesque réalisée dans le gargoylisme.

L'hépatomégalie est fréquente, la splénomégalie plus rare.

Les troubles cardiaques ne font pas partie du tableau clinique et l'auscultation est normale.

Les troubles de l'audition sont difficiles à apprécier du fait des troubles psychiques ; la surdité parait cependant fréquente.

Les opacités cornéennes sont absentes. San filippo, dans un cas, signale de fines opacités visibles à la lampe à fente, mais ce fait parait être exceptionnel (Maroteaux, Lamy).

- L'examen radiologique montre des os un peu plus massifs que normalement mais nettement moins que dans la maladie de Hurler; les métacarpiens en particulier n'ont jamais l'aspect en "pain de sucre" et les anomalies les plus caractéristiques sont celles du bassin, de la colonne vertébrale et du crâne.

Les modifications du pelvis sont les plus frappantes ; les

ailes iliaques ont une apparence un peu massive et de hauteur un peu réduite. Le toit de l'acétabulum est parfois irrégulier mais surtout le développement de la tête des fémurs apparait insuffisante par rapport à celui du cotyle.

Les vertèbres ont habituellement un aspect ovoïde avec parfois un léger éperon antérieur visible sur les radiographies de profil.

Au crâne l'anomalie la plus fréquente pour Maroteaux, est l'épaisseur de la voute, tandis que la scaphocéphalie et les anomalies de la selle turcique sont absentes.

Dans l'ensemble il faut souligner la discrétion des anomalies osseuses dans l'oligophrénie polydystrophique.

- L'examen du sang découvre souvent l'existence de cellules de Gasser dans le sang, dans la moelle les cellules de Buhot ont toujours été retrouvées dans les cas de Maroteaux, Lamy, et parfois des histiocytes anormaux.

L'oligophrénie polydystrophique évolue rapidement et parait conduire à la mort aussi précocément que la maladie de Hurler. La transmission obéit au mode récessif autosomique.

- L'examen des mucopolysaccharides urinaires révèle une augmentation considérable de leur excrétion, atteignant 40 à 60 mgr/litre. La chromatographie détecte une seule fraction anormale qui correspond à un Héparitine sulfate. Il n'y a pas de fraction anormale de chondroitine sulfate B.

III - Le nanisme polydystrophique.

Il semble bien que cette maladie ait été décrite pour la première fois par Liebenam en 1937. C'est en 1963 qu'elle est bien définie cliniquement et biologiquement par Maroteaux et Lamy, qui proposent cette terminologie.

La maladie est découverte à l'occasion du retard de croissance qui devient le premier apparent, vers l'âge de deux ou trois ans.

L'examen clinique montre que le nanisme est sévère, affectant à la fois le tronc et les membres. Génu valgum, cyphose lombaire et protrusion antérieur du sternum sont habituellement présents.

La morphologie crânio faciale est anormale et semblable à cet égard à la maladie de Hurler. Cependant, l'aspect est moins grotesque que dans le Gargoylisme.

Les mouvements articulaires sont un peu restreints, mais les mains ne sont pas en griffe et à la station debout, il n'y a pas de flexion permanente des hanches et des genoux.

L'examen de l'abdomen, révèle l'existence d'un gros foie et d'une grosse rate.

Le point le plus caractéristique de cette maladie est que le développement psychique apparait plus ou moins normal, au moins pendant les 10 premières années de vie.

L'examen radiologique montre que les os longs n'ont pas l'apparence massive qui existe dans la maladie de Hurler ; cependant, les métaphyses ont une structure irrégulière et les épiphyses sont un peu déformées, surtout les têtes fémorales, qui sont fragmentées et l'extrémité supérieure de l'humérus qui est en forme de hachette.

Les extrémités inférieures du radius et du cubitus sont obliques. Les points d'ossification du carpe et du tarse sont insuffisamment développés, mais les métacarpiens n'ont pas l'aspect en pain de sucre. Les métaphyses des métatarsiens et des phalanges des orteils sont irrégulières.

Les vertèbres sont un peu aplaties, sans évidente déformation en languette antérieure sur les radiographies. La première vertèbre lombaire et la dernière dorsale sont cunéfformes et déplacées en arrière.

L'examen des yeux à la lampe à fente, révèle de fines opacités cornéennes et l'examen de l'audition montre des degrés variés de surdité.

L'examen du sang montrait dans le premier cas de Maroteaux, des granulations d'Alder,non retrouvées par d'autres auteurs.

Il n'y a pas de cellules de Buhot ou de Gasser.

L'examen des mucopolysaccharides urinaires montre une excrétion élevée mais moindre que dans la maladie de Hurler. La chromatographie montre une élimination normale d'héparitine sulfate, mais une large fraction de chondroitine sulfate B.

IV - La maladie de Morquio.

La maladie de Morquio est découverte entre 18 mois et 2 ans.

Le nanisme prédomine sur le tronc, qui est court et déformé par une véritable protrusion antérieure du sternum.

Le genu valgum est habituellement sévère.

L'hyperlaxité ligamentaire des extrémités, surtout des mains, contraste avec une limitation des mouvements des articulations proximales.

Une déformation faciale particulièrement marquée chez les enfants plus âgés, accompagne ces anomalies. Elle se manifeste par la protrusion antérieure de la partie basse de la face,

encore accentuée par la flexion en arrière de la tête.

L'examen à la lampe à fente montre la présence de très fines opacités cornéennes, plus fines généralement que celles rencontrées dans la maladie de Hurler.

L'audiogramme très souvent décèle une hypoacousie qui peut passer inaperçue.

Enfin, dans un petit nombre de cas, la présence de granulations d'Alder a été constatée.

L'évolution de la maladie est marquée par une croissance très lente qui s'arrête complètement à l'âge de 10 ans. Le nanisme est très sévère et la taille adulte ne dépasse pas un mètre.

Un fait capital est que l'intelligence reste normale, alors que les déformations osseuses sont très sévères et parfois responsables de troubles respiratoires et de compression médullaire très graves.

L'examen radiologique met en évidence un aplatissement généralisé et sévère des vertèbres avec une déformation antérieure en languette,visible sur les radiographies de profil. L'hypoplasie antérieure d'une ou deux vertèbres, 12ème dorsale, 1ère et 2ème lombaires le plus souvent, est très fréquente.

L'examen tomographique de la base du crâne a de plus montré dans tous les cas étudiés par Matoreaux et Lamy, une hypoplasie de l'axis.

La croissance des os est retardée et les épiphyses irrégulières et déformées.

L'étude du bassin montre une déformation en valgus du col du fémur avec élargissement de l'acétabulum. Au cours de l'évolution une subluxation avec formation d'un nouveau cotyle va se développer ; en même temps les lésions épiphysométaphysaires s'accentuent, la tête fémorale disparait peu à peu, la hauteur du col se réduit, sa limite supérieure tend à s'éverser, devient irrégulièrement dentelée.

On note encore l'obliquité inférieure du radius et du cubitus, l'aspect conique et crenelé des extrémités supérieures des métacarpiens, dont la forme reste normale.

La transmission obéit au mode récessif autosomique.

L'examen biologique montre la présence d'une fraction anormale qui correspond à un kérato sulfate, mais il ne semble pas exister de surcharge dans la maladie de Morquio. L'étude des biopsies hépatiques, cornéennes et cartilagineuses n'a pas montré d'excès de mucopolysaccharides acides.

On peut résumer sous la forme d'un tableau comparatif les principaux caractères des cinq mucopolysaccharidoses.

	Transmission génétique	Anomalies croissance osseuse	Opacités cornéennes	Détérioration mentale	Mucopolysacch. urinaires
Maladie de Hurler	autosomique récessif	+	+	++	chondroitine sulfate B
	récessif lié au sexe	+	-	++	Héparitine sulfate
Polydys trophic. oligophr.	autosomique récessif	±	-	++	Héparitine sulfate
nanisme polydys trophiq.	autosomique récessif	+	+	-	chondroitine sulfate B
Mal. de Morquio	autosomique récessif	++	+	-	kérato sulfate

Maladies osseuses constitutionnelles
avec désordre métabolique des mucopolysaccharides acides.

(Tableau emprunté à Maroteaux)

Il convient encore d'ajouter à côté de cette classification des mucopolysaccharidoses, la lipidose neuro viscérale familiale isolée par Craig et collaborateurs et par Norman et collaborateurs en 1959, et dont les premières descriptions étaient faites sous le nom de pseudo syndrome de Hurler, ou de maladie de Tay Sacks avec atteinte viscérale.

Dans cette affection existe un retard psycho moteur, un facies anormal avec macroglossie, parfois des oedèmes périphériques, une hépatosplénomégalie, une tache rouge cerise inconstamment retrouvée au fond d'oeil au voisinage de la macula.

Des granulations de Alder et de Reilly sont retrouvées dans les leucocytes et des cellules à cytoplasme spumeux dans la moelle osseuse.

L'examen des urines ne montre pas d'élimination anormale de mucopolysaccharides acides.

La radiologie révèle des anomalies osseuses très importantes proches de celles décrites par Caffey au cours des premiers mois de la maladie de Hurler, avec un épaississement extrêmement important de la corticale des os longs, un élargissement et un aspect en cupule des métaphyses évoquant le rachitisme.

Anatomiquement, existe une histiocytose lipidique du système réticulo endothélial et une surcharge de l'épithélium glomérulaire. Les cellules parenchymateuses du foie, du pancréas, de la thyroïde, peuvent être touchées et histochimiquement le matériel stocké proche de celui de la maladie de Tay Sacks, est un glycolipide relativement soluble, qui a été considéré par certains (Landing et collaborateurs) comme un ganglioside.

o0o

Discussion de la place de nos observations dans le groupe des Mucopolysaccharidoses.

La classification des mucopolysaccharidoses, telle que nous venons de la rappeller est certainement encore incomplète et devra être élargie dans l'avenir, pour inclure un certain nombre d'observations qui ne peuvent encore entrer dans aucun des cadres actuels.

Il en est ainsi, croyons nous, de l'observation de nos deux enfants, dont nous nous efforcerons dans un dernier chapitre de préciser la place.

Disons tout d'abord que nos observations nous semblent différentes de la neurolipidose familiale, sur plusieurs points :

- d'une part la radiologie, qui montre dans la lipidose neuroviscérale des anomalies beaucoup plus grossières que celles retrouvées chez nos deux malades.

- d'autre part et surtout, l'évolution, qui semble radicalement différente de celle de nos deux enfants, puisque les huit malades rapportés par Landing sont morts avant l'âge de 21 mois.

- enfin l'anatomie pathologique. En effet les colorations des graisses qui ont pu être faites sur les cellules vacuolées de la moelle osseuse, chez nos malades, permet d'éliminer une surcharge lipidique de ces cellules. Sur les biopsies de foie et la biopsie osseuse, si ces colorations n'ont pu être faites, l'aspect histologique semble bien exclure toute surcharge quelle qu'elle soit.

Quant aux mucopolysaccharidoses proprement dites, c'est de la maladie de Hurler, dans sa forme récessive autosomique que se rapprochent le plus nos observations.

Plusieurs de ses caractères essentiels sont en effet présents:

- le nanisme important

- les limitations articulaires avec attitude générale en flexion

et mains en griffe.

- le gros ventre avec hernie ombilicale.

- le retard mental important.

- la surdité.

- les opacités cornéennes.

- enfin la transmission récessive autosomique.

Cependant des différences assez nombreuses séparent nos observations du gargoylisme récessif autosomique.

- sur le plan clinique :

. l'absence de gros crâne est un point important.

. de même, la moindre grossièreté des traits, qui reste très loin de l'aspect grotesque en gargouille sans la macroglossie, la respiration bruyante, encombrée avec rhino pharyngites fréquentes du Gargoylisme.

. l'absence de splénomégalie dans les deux observations est également à remarquer, de même que l'absence d'hépatomégalie, au moins chez l'une des enfants, modérée chez l'autre.

. l'aspect des mains est également assez différent avec des doigts plus fins que ceux du Gargoylisme et un aspect particulier, luisant, pseudosclérodermique chez l'une.

. enfin et surtout, la différence clinique qui nous parait essentielle est la durée de l'évolution, qui parait devoir être d'ores et déjà plus longue que celle de la maladie de Hurler récessive autosomique. Ces sujets meurent généralement dans la seconde enfance, avant l'âge pubertaire, dans un état de dégradation physique et psychique considérable. Or nos malades ont actuellement 16 et 18 ans, et rien ne laisse présager une décompensation prochaine de leur affection. De même leur état psychique n'est pas aussi profondément touché que l'est habituellement, après plusieurs années d'évolution, celui des enfants atteints de Gargoylisme.

- sur le plan radiologique plusieurs points sont également à retenir dans nos observations, qui diffèrent de l'aspect radiologique habituel du Gargoylisme :

. l'image normale du crâne et notamment de la selle turcique.

. La gracilité relative des diaphyses des os longs et notamment celle des os de la main.

. enfin l'atteinte étendue du rachis avec platyspondylie et déformations de presque tous les corps vertébraux, qui rappelle peut être plus une dysplasie polyépiphysaire, que la maladie de Hurler.

- sur le plan hématologique :

. Des examens répétés du sang périphérique n'ont jamais pu mettre en évidence, contrairement au Gargoylisme, ni granulations de Alder, ni cellules de Gasser.

. Dans la moelle, ont été retrouvés des histiocytes, au cytoplasme occupé de nombreuses vacuoles, mais ces histiocytes sont différents de la cellule de Buhot, car les colorations au May Grunwald Giemsa, n'ont jamais pu mettre en évidence, dans la lumière de leurs vacuoles, aucune granulation.

- sur le plan histologique :

Contrairement au Gargoylisme, nos observations se caractérisent par l'absence de toute surcharge décelable, ou même vraissemblable, puisqu'il n'existe pas d'hépatocytes ou de chondrocytes vacuolés sur nos biopsies.

- sur le plan biochimique :

Les examens d'urines faits à de nombreuses reprises, différencient formellement nos deux observations, de la forme récessive autosomique du Gargoylisme, comme d'ailleurs des autres mucopolysaccharidoses, puisque les chiffres d'élimination des mucopolysaccharides acides sont toujours restés normaux, avec une élimination qualitative semblable à celle des sujets normaux.

Peut-on rapprocher nos observations d'observations semblables dans la littérature ?

Jusqu'à une date récente, les observations de maladie de Hurler, ou syndromes voisins, ne comportaient pas de recherche de mucopolysaccharides urinaires, et toute comparaison avec ces observations est donc difficile.

Plus récemment, nous retiendrons trois cas qui paraissent proches des nôtres :

- un cas observé par Sanfilippo, concernait un enfant de 6 ans, qui présentait les signes cliniques et radiologiques du Gargoylisme. Dans le sang et la moelle existaient des cellules de Gasser et de Buhot, réagissant cependant négativement aux colorations spécifiques des mucopolysaccharides acides. Dans les urines, les mucopolysaccharides acides étaient en quantité normale, comme dans nos observations.

Cependant, dans le foie, s'observaient de nombreuses cellules spumeuses vacuolées, ne donnant pas la réaction métachromatique avec le bleu de toluidine. Les données de cette biopsie hépatique s'oppose a ce que nous avons pu observer chez nos malades, et ne permet donc pas de pousser très loin la comparaison.

- un cas observé par Christiaens et rapporté dans la thèse de Duquennoy Vanheuwerswynn, concernait un bébé de 5 mois et demi, chez qui l'examen hématologique montrait des cellules de Gasser et de Buhot, mais les colorations par le PAS, le bleu de toluidine et le bleu Alcian, restaient négatives. De même les cellules vacuolaires anormales, retrouvées dans l'épiderme, ne prenaient pas les colorations spécifiques des mucopolysaccharides acides.

Les nombreux dosages des mucopolysaccharides urinaires s'avéraient constamment normaux, ou à la limite supérieure de la normale, avec à la chromatographie une répartition normale des mucopolysaccharides.

Les analogies avec nos observations sont donc certaines, toutefois, le très jeune âge du sujet, son décès au cours des premiers mois évoque aussi la possibilité d'une neurolipidose, non démentie par les biopsies où les colorations électives des lipides ne semblent pas avoir été faites.

- Enfin le cas I de la thèse de Doublet, concernait un enfant de 13 ans, au facies peu dysmorphique, présentant un retard mental notable, avec à la radiographie une atteinte étendue du rachis avec platyspondylie, comme chez nos malades. Les urines examinées par Maroteaux ne montraient que 12mgrs de MPSA par litre et cette observation est donc comparable, en plusieurs points, avec les nôtres. Toutefois, les urines n'ayant pas été recueillies dans les meilleures conditions et l'examen n'ayant pu être refait, on ne peut conclure formellement.

Nos observations peuvent-elles enfin être classées dans le cadre du Spät Hurler ?

Ce terme créé par Ullrich en 1943, tend à englober toutes les observations de maladie de Hurler ayant dépassées l'âge de 20 ans.

Mais ce cadre ainsi défini, est en fait hétérogène et englobe (Maroteaux), outre des observations de maladie de Hurler liée au sexe, dont l'évolution lente permet une survie au delà de l'âge de 20 ans, deux groupes de faits différents :

- Dans le premier groupe, se situent en particulier, les observations de Schinz et Furtwangler, celle de Nöller et une observation de Maroteaux.

Ces diverses observations se caractérisent :

. par une insuffisance staturale modérée.

. des anomalies morphologiques et radiologiques discrètes.

. des opacités cornéennes presque constamment présentes.

. une hépatomégalie et une splénomégalie habituellement absentes.

. surtout par l'existence d'un trouble métabolique analogue à celui de la maladie de Hurler, avec un taux de mucopolysaccharides acides dans les urines, très élevé.

Ce premier groupe d'observations de Spät Hurler est donc très différent des nôtres, notamment par :

. l'intégrité du psychisme, (la malade de Maroteaux était secrétaire bilingue)

. les dosages de Mucopolysaccharides acides dans les urines, très élevés.

- Nos observations s'apparenteraient en définitive, surtout avec le deuxième groupe des observations réunies sous le nom de spät hurler et qui comprend notamment :

. 3 cas familiaux rapportés par Jackson et âgés de 20, 22 et 18 ans. Deux sont normaux psychiquement, mais un est très retardé. Leur dysmorphie crânio faciale est modeste. La biopsie n'a montré qu'un excès de glycogène. Il n'y a pas de renseignement sur l'élimination des mucopolysaccharides urinaires, étant donné la date de cette publication.

. 1 cas rapporté dans la thèse de Chaimbault (59). Il concerne un homme de 38 ans, présentant l'aspect typique du Gargoylisme, avec des limitations articulaires, mais des doigts fins, sans aspect en griffe, une dégradation mentale sévère, des opacités cornéennes, pas d'hépatosplénomégalie, enfin des granulations d'Alder dans les polynucléaires. Les urines examinées par Maroteaux, quelques années plus tard, ne montraient pas d'élévation quantitative ni de modifications qualitatives des mucopolysaccharides urinaires.

En conclusion, il nous parait justifié de rapprocher nos observations des Mucopolysaccharidoses, ceci malgré l'absence de mucopolysaccharides urinaires en excès. Les analogies cliniques sont en effet nombreuses avec la maladie de Hurler récessive autosomique.

Toutefois, il ne s'agit pas d'un gargoylisme typique, en particulier à cause de l'absence de mucopolysaccharides urinaires en excès. L'âge élevé de nos malades ne justifie pas cette absence, car nous avons vu qu'à l'âge adulte une excrétion excessive peut encore s'observer (Maroteaux).

Si donc la place de nos observations dans les mucopolysaccharidoses se justifie, c'est avec le deuxième groupe des observations de Spät Hurler qu'il faudrait les classer actuellement.

Ce classement est certainement provisoire car bien des inconnues demeurent dans ce domaine des mucopolysaccharidoses plus complexe sans doute qu'il ne semble aujourd'hui.

Par analogie avec les glycogénoses, on peut prévoir en effet que ces affections sont liées à des troubles enzymatiques, eux-mêmes déterminés par des altérations géniques héréditaires, agissant à des niveaux variés dans le métabolisme des mucopolysaccharides et qu'à l'heure actuelle, un certain nombre de ces anomalies métaboliques restent encore à découvrir.

o0o

. une hépatomégalie et une splénomégalie habituellement absentes.

. surtout par l'existence d'un trouble métabolique analogue à celui de la maladie de Hurler, avec un taux de mucopolysaccharides acides dans les urines, très élevé.

Ce premier groupe d'observations de Spät Hurler est donc très différent des nôtres, notamment par :

. l'intégrité du psychisme, (la malade de Maroteaux était secrétaire bilingue)

. les dosages de Mucopolysaccharides acides dans les urines, très élevés.

- Nos observations s'apparenteraient en définitive, surtout avec le deuxième groupe des observations réunies sous le nom de spät hurler et qui comprend notamment :

. 3 cas familiaux rapportés par Jackson et âgés de 20, 22 et 18 ans. Deux sont normaux psychiquement, mais un est très retardé. Leur dysmorphie crânio faciale est modeste. La biopsie n'a montré qu'un excès de glycogène. Il n'y a pas de renseignement sur l'élimination des mucopolysaccharides urinaires, étant donné la date de cette publication.

. 1 cas rapporté dans la thèse de Chaimbault (59). Il concerne un homme de 38 ans, présentant l'aspect typique du Gargoylisme, avec des limitations articulaires, mais des doigts fins, sans aspect en griffe, une dégradation mentale sévère, des opacités cornéennes, pas d'hépatosplénomégalie, enfin des granulations d'Alder dans les polynucléaires. Les urines examinées par Maroteaux, quelques années plus tard, ne montraient pas d'élévation quantitative ni de modifications qualitatives des mucopolysaccharides urinaires.

En conclusion, il nous parait justifié de rapprocher nos observations des Mucopolysaccharidoses, ceci malgré l'absence de mucopolysaccharides urinaires en excès. Les analogies cliniques sont en effet nombreuses avec la maladie de Hurler récessive autosomique.

Toutefois, il ne s'agit pas d'un gargoylisme typique, en particulier à cause de l'absence de mucopolysaccharides urinaires en excès. L'âge élevé de nos malades ne justifie pas cette absence, car nous avons vu qu'à l'âge adulte une excrétion excessive peut encore s'observer (Maroteaux).

Si donc la place de nos observations dans les mucopolysaccharidoses se justifie, c'est avec le deuxième groupe des observations de Spät Hurler qu'il faudrait les classer actuellement.

Ce classement est certainement provisoire car bien des inconnues demeurent dans ce domaine des mucopolysaccharidoses plus complexe sans doute qu'il ne semble aujourd'hui.

Par analogie avec les glycogénoses, on peut prévoir en effet que ces affections sont liées à des troubles enzymatiques, eux-mêmes déterminés par des altérations géniques héréditaires, agissant à des niveaux variés dans le métabolisme des mucopolysaccharides et qu'à l'heure actuelle, un certain nombre de ces anomalies métaboliques restent encore à découvrir.

o0o

- CONCLUSION -

Nous avons rapporté l'observation de deux soeurs âgées de 16 et 18 ans, présentant un nanisme important et surtout un aspect dysmorphique très particulier avec grossièreté des traits, cou court, cyphose lombaire, gros ventre, attitude simiesque en flexion des membres, et doigts en griffe . Ce nanisme dysmorphique s'accompagne de retard mental et d'opacités cornéennes.

Les analogies cliniques de ces observations sont frappantes avec les affections groupées sous le nom de mucopolysaccharidoses dont nous rappelons dans un deuxième chapitre, la classification.

C'est de la maladie de Hurler récessive autosomique que nos observations semblent les plus proches.
Cependant, elles s'en écartent par :

- l'absence des signes hématologiques habituellement rencontrés dans la maladie de Hurler : granulations de Alder et cellules de Buhot, remplacées semble-t-il par des cellules plasmocytaires très particulières, à vacuoles optiquement vides.

- l'absence de toute surcharge sur les biopsies de la peau, du foie, et du cartilage.

- enfin l'absence de toute élimination quantitative ou qualitative anormale de Mucopolysaccharides acides, dans les urines.

Cette dernière particularité jointe à la longueur de l'évolution qui semble devoir encore se prolonger, tendent à rapprocher nos cas d'un des groupes d'observations réunis sous le nom de Spät Hurler.

Une meilleure connaissance du métabolisme des mucopolysaccharides doit permettre, dans l'avenir, d'élargir ce cadre des mucopolysaccharidoses et de mieux classer ces observations apparentées.

Vu, le Président de Thèse
Prof. M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté
Prof. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE.

- BIBLIOGRAPHIE -

ALDER A. -

Konstitutionnell bedingte Granulations Veranderungen der Leucocyten und Knochenveranderungen.
Schweiz. Med. Wsch. 1950, 80, 1095.

CAFFEY J. -

Gargoylism prenatal and early postnatal bone lesions and their early postnatal evolution.
Bull. Hosp. Joint Dis., 1951, 12, 38.

CHRISTIAENS L., WALBAUM R., FARRIAUX JP. et CUVELIER R. -

Maladie de Hurler chez un nourrisson. Etude cytologique et biochimique.
Pédiatrie, 1964, 19, 231.

CHAIMBAULT AL. -

Contribution à l'étude du Gargoylisme.
Thèse Paris, 1959, n° 79.

DORFMAN A. et LORINCZ AE. -

Occurence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrom.
Proc. Nat. Acad. Sc., 1957, 43, 443.

DORFMAN A. -

Metabolism of acid mucopolysaccharides.
Biophys., 1964, J4 suppl. 155.

DOUBLET L. -

Contribution à l'étude du Gargoylisme à propos de 3 cas.
Thèse Alger, 1962.

DUQUENNOY VANHEUVERSWYNN CH. -

Le Gargoylisme chez l'enfant.
Thèse Lille, 1964.

ELLIS R.W.B. -

Gargoylism (chondro-osteodystrophy, corneal opacities, hepatosplenomegaly mental retardation).
Proc. Roy. Soc. Med., 1936, 30, 158.

GASSER C. -

Discussion de l'article de Alder

Schw. Med. Wsch., 1950, 80, 41, 1097.

HAMBRICK G.W., SCHEIE H.G. -

Studies of the skin in the Hurler syndrom.
Arch. Dermatology (Chicago), 1962, 85, 455.

HARRIS R.C. -

Mucopolysaccharide disorder : a possible new genotype of Hurler's syndrom.
Am. J. Dis. Child., 1961, 102, 5, 741.

HUNTER CH. -

A rare disease in two brothers.
Proc. Roy. Soc. Med., 1917, 10, 104.

HURLER G. -

Ueber einen Typ multiper Abartungen vorwiegend am Skett system.
Ztschr. Kinderhlk, 1919, 24, 220.

JACKSON W.P.U. -

The clinical features, diagnosis and osseus lesions of Gargoylism exemplified in three siblings.
Arch. Dis. Child., 1951, 26, 549.

LAMY M., MAROTEAUX P. et BADER JP. -

Etude génétique du Gargoylisme.
J. Génétique humaine, 1957, 6, 156.

LAMY M., BADER JP. et MAROTEAUX P. -

La maladie de Hurler. Gargoylisme. Dysostosis Multiplex.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1735.

LAMY M., ROYER P. et NEZELOFF C. -

Présence d'inclusions cellulaires dans la moelle osseuse chez des sujets atteints de Gargoylisme.
Presse Médicale. Paris, 1959, 67, 26, 1058.

LAMY M. et MAROTEAUX P. -

Les chondrodystrophies génotypiques.
I vol. 120 p., Paris, 1964.

LANDING BH., SILVERMAN FN., CRAIG JM., JACOBY MD., LAHEY ME., CHADWICK DL. -

Familial neurovisceral lipidosis.
Am. J. of Dis. of children, 1964, 108, 503.

LANGER LO. -

The radiographic manifestations of the HS mucopolysaccharidosis of Sanfilippo, with discussion of this condition in relation to the other mucopolysaccharidoses and a classification of these fundamentally similar entities.
Am. radiol. Paris, 1964, 7, 315.

LEFEBVRE J., LERIQUE J. et GUY E. -

Les aspects radiologiques de la polydystrophie de Hurler (Gargoylisme d'Ellis).
Arch. Franç. Pédiatrie, 1950, 7, 23.

LORINCZ AE. et DORFMAN A. -

Occurence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrom.
Amer. J. of Dis. Child, 1957, 94, 552.

MC KUSICK V.A. -

Heitable disorders of connective tissue ; the Hurler syndrom.
J. Chron. Dis. St Louis, 1956, 3, 360.

MC KUSICK V.A. -

The genetic mucopolysaccharidoses.
Circulation, 1965, 31, 1.

MARIE J., LEVEQUE B., MASSIN JP. et CHAPUIS PERRIN F. -

Maladie de Hurler avec présence de granulations d'Alder dans les leucocytes.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiatrie), 1961, 31, 3115.

MAROTEAUX P. et LAMY M. -

Opacités cornéennes et troubles métaboliques dans la maladie de Morquio.
Revue Fr. Etudes clin. et biol., 1961, 6, 481.

MAROTEAUX P., LEVEQUE B., MARIE J. et LAMY M. -

Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroitine sulfate B.
Presse Med. 1963, 71, 1849.

MAROTEAUX P. et LAMY M. -

La maladie de Morquio. Etude clinique, radiologique et biologique.
Presse Med., 1963, 71, 2091.

MAROTEAUX P. et LAMY M. -

Fractionnement des mucopolysaccharides urinaires dans la maladie de Morquio.
C.R. Acad. Sc., 1963, 256, 5644.

MAROTEAUX P. et LAMY M. -

L'oligophrénie polydystrophique.
Presse Med., 1964, 72, 2991.

MAROTEAUX P. -

Maladies osseuses constitutionnelles. Essai de classification.
Revue Rhum., 1964, 31, 611.

MEYER K., GRUMBACH A., LINKER et HOFFMAN P. -

Excretion of sulfated mucopolysaccharides in Gargoylïsm (Hurler's syndrom).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 97, 275.

MEYER K. et HOFFMAN P. -

Hurler's syndrom.
Arthritis and Rheum. 1961, 4, 552.

MEYER K. -

Acid Mucopolysaccharides in some pathological syndroms.
Expos. Am. Biochim. Med., 1963, 24, 17.

MITTWOCH U. -

Abnormal lymphocytes in Gargoylism.
Brit. J. Haemat., 1959, 5, 365.

MORQUIO L. -

Sur une forme de dystrophie osseuse familiale.
Bull. Soc. Pediat., Paris, 1929, 27, 145.

MUIR et Coll. -

The diagnostic value of isolated urinary mucopolysaccharides and of lymphocyt inclusions in Gargoylism.
Arch. dis. Child, 1963, 38, 358.

NJA A. -

A sex linked type of Gargoylism.
Acta Paediat., 1945, 46, 267.

NÖLLER F. -

Dysostosis multiplex und verwandte krankheitsbilder.
Dtsch. Z. Chir., 1943, 258, 259.

PEARSON HA. et Coll. -

A caracteristic bone marrow finding in the Hurler syndrom.
Pediatrics, 1964, 34, 280.

PEDRINI V., LENZZI L. et ZAMBOTTI V. -

Isolation and identification of kerato sulfate in urine of patients by Morquio Ullrich disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 110, 847.

ROYER P. -

La cellule de Buhot et le diagnostic de Gargoylisme.
Sang, 1959, 30, 37.

RUBIN P. -

On organizing a dynamic classification of bone dysplasias.
Arthritis Rheum., 1964, 7, 693.

RYCKEWAERT A. -

Maladies osseuses constitutionnelles. Structure et physiologie du tissu osseux.
Rev. Rhum., 1964, 31, 362.

SANFILIPPO S.J., YUNIS J. et WORTHEN H.G. -

An unusual storage disease ressembling the Hurler Hunter syndrom.
Amer. J. Dis. Child, 1962, 104, 553.

SANFILIPPO S.J., PODOSIN R., LANGER L. et GOOD R.A. -

Mental retardation associated with acide mucopolysaccharidurie (heparitine sulfate type).
J. Ped., 1963, 63, 837.

SARROUY C.H., SABATINI R., REVOL A. et Coll. -

Excrétion urinaire des MPS acides.
Pédiatrie (Lyon), 1964, 19 6.

SARROUY C.H., FAROUZ S., ROCHE M.T., SABATINI R., VAILLAUD J.T., REVOLA -

A propos d'une nouvelle observation de maladie de Hurler.
Presse Med., 1965, 73, 55, 3219.

SCHENK E.A. et Coll. -

Maladie de Morquio. Morphologie et radiologie.
Pediatrics, 1964, 34, 839, 50.

SCHINZ H.R. et FURTWENGLER A. -

Zur Kenntnis einer hereditären Osteo-Arthropathie mit rezessivem Erbgang.
Dtsch. Z. Chir., 1927, 207, 398.

TERRIS J.

A propos du diagnostic du gargoylisme.
La métachromasie urinaire.
Thèse Paris 1961.

TERRIS K. et Coll. -

Distinction among four forms of Hurler's syndrom.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 394.

TURPIN R. et LAFOURCADE J. -

Contribution à l'étude du Gargoylisme.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2312.

ZELLWEGER H., PONSETI IV., PEDRINI V., STAMLER F.S. et NOORDEN G.K. -

Morquio Ullrich's disease. Report of 2 cases.
J. Pediat., 1961, 59, 549.

oOo

MITTWOCH U. -

Abnormal lymphocytes in Gargoylism.
Brit. J. Haemat., 1959, 5, 365.

MORQUIO L. -

Sur une forme de dystrophie osseuse familiale.
Bull. Soc. Pediat., Paris, 1929, 27, 145.

MUIR et Coll. -

The diagnostic value of isolated urinary mucopolysaccharides and of lymphocyt inclusions in Gargoylism.
Arch. dis. Child, 1963, 38, 358.

NJA A. -

A sex linked type of Gargoylism.
Acta Paediat., 1945, 46, 267.

NÖLLER F. -

Dysostosis multiplex und verwandte krankheitsbilder.
Dtsch. Z. Chir., 1943, 258, 259.

PEARSON HA. et Coll. -

A caracteristic bone marrow finding in the Hurler syndrom.
Pediatrics, 1964, 34, 280.

PEDRINI V., LENZZI L. et ZAMBOTTI V. -

Isolation and identification of kerato sulfate in urine of patients by Morquio Ullrich disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 110, 847.

ROYER P. -

La cellule de Buhot et le diagnostic de Gargoylisme.
Sang, 1959, 30, 37.

RUBIN P. -

On organizing a dynamic classification of bone dysplasias.
Arthritis Rheum., 1964, 7, 693.

RYCKEWAERT A. -

Maladies osseuses constitutionnelles. Structure et physiologie du tissu osseux.
Rev. Rhum., 1964, 31, 362.

SANFILIPPO S.J., YUNIS J. et WORTHEN H.G. -

An unusual storage disease ressembling the Hurler Hunter syndrom.
Amer. J. Dis. Child, 1962, 104, 553.

SANFILIPPO S.J., PODOSIN R., LANGER L. et GOOD R.A. -

Mental retardation associated with acide mucopolysaccharidurie (heparitine sulfate type).
J. Ped., 1963, 63, 837.

SARROUY C.H., SABATINI R., REVOL A. et Coll. -

Excrétion urinaire des MPS acides.
Pédiatrie (Lyon), 1964, 19 6.

SARROUY C.H., FAROUZ S., ROCHE M.T., SABATINI R., VAILLAUD J.T., REVOLA -

A propos d'une nouvelle observation de maladie de Hurler.
Presse Med., 1965, 73, 55, 3219.

SCHENK E.A. et Coll. -

Maladie de Morquio. Morphologie et radiologie.
Pediatrics, 1964, 34, 839, 50.

SCHINZ H.R. et FURTWENGLER A. -

Zur Kenntnis einer hereditären Osteo-Arthropathie mit rezessivem Erbgang.
Dtsch. Z. Chir., 1927, 207, 398.

TERRIS J.

A propos du diagnostic du gargoylisme.
La métachromasie urinaire.
Thèse Paris 1961.

TERRIS K. et Coll. -

Distinction among four forms of Hurler's syndrom.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 394.

TURPIN R. et LAFOURCADE J. -

Contribution à l'étude du Gargoylisme.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2312.

ZELLWEGER H., PONSETI IV., PEDRINI V., STAMLER F.S. et NOORDEN G.K. -

Morquio Ullrich's disease. Report of 2 cases.
J. Pediat., 1961, 59, 549.

oOo

MITTWOCH U. -

Abnormal lymphocytes in Gargoylism.
Brit. J. Haemat., 1959, 5, 365.

MORQUIO L. -

Sur une forme de dystrophie osseuse familiale.
Bull. Soc. Pediat., Paris, 1929, 27, 145.

MUIR et Coll. -

The diagnostic value of isolated urinary mucopolysaccharides and of lymphocyt inclusions in Gargoylism.
Arch. dis. Child, 1963, 38, 358.

NJA A. -

A sex linked type of Gargoylism.
Acta Paediat., 1945, 46, 267.

NÖLLER F. -

Dysostosis multiplex und verwandte krankheitsbilder.
Dtsch. Z. Chir., 1943, 258, 259.

PEARSON HA. et Coll. -

A caracteristic bone marrow finding in the Hurler syndrom.
Pediatrics, 1964, 34, 280.

PEDRINI V., LENZZI L. et ZAMBOTTI V. -

Isolation and identification of kerato sulfate in urine of patients by Morquio Ullrich disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 110, 847.

ROYER P. -

La cellule de Buhot et le diagnostic de Gargoylisme.
Sang, 1959, 30, 37.

RUBIN P. -

On organizing a dynamic classification of bone dysplasias.
Arthritis Rheum., 1964, 7, 693.

RYCKEWAERT A. -

Maladies osseuses constitutionnelles. Structure et physiologie du tissu osseux.
Rev. Rhum., 1964, 31, 362.

SANFILIPPO S.J., YUNIS J. et WORTHEN H.G. -

An unusual storage disease ressembling the Hurler Hunter syndrom.
Amer. J. Dis. Child, 1962, 104, 553.

SANFILIPPO S.J., PODOSIN R., LANGER L. et GOOD R.A. -

Mental retardation associated with acide mucopolysaccha-riduria (heparitine sulfate type).
J. Ped., 1963, 63, 837.

SARROUY C.H., SABATINI R., REVOL A. et Coll. -

Excrétion urinaire des MPS acides.
Pédiatrie (Lyon), 1964, 19 6.

SARROUY C.H., FAROUZ S., ROCHE M.T., SABATINI R., VAILLAUD J.T., REVOLA -

A propos d'une nouvelle observation de maladie de Hurler.
Presse Med., 1965, 73, 55, 3219.

SCHENK E.A. et Coll. -

Maladie de Morquio. Morphologie et radiologie.
Pediatrics, 1964, 34, 839, 50.

SCHINZ H.R. et FURTWENGLER A. -

Zur Kenntnis einer hereditären Osteo-Arthropathie mit rezessivem Erbgang.
Dtsch. Z. Chir., 1927, 207, 398.

TERRIS J.

A propos du diagnostic du gargoylisme.
La métachromasie urinaire.
Thèse Paris 1961.

TERRIS K. et Coll. -

Distinction among four forms of Hurler's syndrom.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 394.

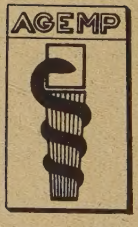
TURPIN R. et LAFOURCADE J. -

Contribution à l'étude du Gargoylisme.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2312.

ZELLWEGER H., PONSETI IV., PEDRINI V., STAMLER F.S. et NOORDEN G.K. -

Morquio Ullrich's disease. Report of 2 cases.
J. Pediat., 1961, 59, 549.

oOo


AGEMP